

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

# DOCTOR *HONORIS CAUSA*

PERE CUATRECASAS

DISCURS LLEGIT  
A LA CERIMÒNIA  
D'INVESTIDURA  
CELEBRADA  
A LA SALA D'ACTES  
D'AQUEST RECTORAT  
EL DIA 17 DE MAIG  
DEL ANY 1984



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Servei de Biblioteques



1500141714

BELLATERRA, 1984





UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTOR  
*HONORIS CAUSA*

PERE CUATRECASAS

DISCURS LLEGIT  
A LA CERIMÒNIA  
D'INVESTIDURA CELEBRADA  
A LA SALA D'ACTES  
D'AQUEST RECTORAT  
EL DIA 17 DE MAIG  
DE L'ANY 1984

BELLATERRA, 1984

R.177244

Il·lustració de la coberta:  
*Metge guarint la fantasia* de Mattheus Greuter (1564-1638)

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Bellaterra (Barcelona)  
Servei de Publicacions  
Dipòsit Legal: B. 15.116 - 1984  
Producció i Impressió: Coordinadora Gràfica, S.A.  
Printed in Spain



AUTOBIOGRAPHICAL REFLECTIONS OF  
JOURNEYS  
ALONG A SCIENTIFIC CAREER

BY

PERE CUATRECASAS

Excelentísimo y Magnífico Sr. Rector  
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores  
Estimados e Ilustres Colegas  
Señoras y Señores:

Me siento profundamente honrado y anonadado por la superlativa distinción que esta prestigiosa Universidad me otorga en forma de Doctor Honoris Causa. Esta ocasión es especialmente significativa para mí, y emocionante, no sólo porque expresa un reconocimiento profesional de mérito a mis contribuciones científicas y académicas, sino porque también simbólicamente reconoce en mi persona una herencia cultural que tiene sus raíces en Cataluña y España. Este honor es para mí especial motivo de orgullo ya que significa un reconocimiento del impacto que mi padre y su familia impregnada de las tradiciones de Cataluña han ejercido en modelar mi formación moral y las bases de mi carrera científica. Me es altamente satisfactoria esta ocasión de mi «retorno» a Cataluña, la primera vez que regreso en calidad profesional. Confío que estas visitas se repetirán con frecuencia y que habrá oportunidad de estrechar nuestra relaciones de cooperación en el futuro, con ocasión de participar en las deliberaciones como miembro del Consejo Internacional del Instituto de Biología Fundamental de la Universidad Autónoma.

Ahora les ruego, atentamente, que me permitan continuar mi comunicación en inglés, pues es el idioma que estoy más acostumbrado a usar en el desarrollo de temas científicos.

As I reflect back on certain highlights of my scientific career, I see my movements and progress as following a complex pilgrimage, geographically and within societal spheres, and during this period my work and experiences have been changing and have been diversified. I believe, however, that there have been some unifying threads and elements that provide some continuity and coherence to the various apparently tortuous events.

During my early University years (at the age of 19-24), I was fortunate to have been given the opportunity of spending the Summers working in laboratories at the National Institutes of Health, in the areas of animal behavior and neuropsychobiology. These were meaningful and exciting experiences, and they contributed to my decision to enter medical school (1958). During the four years of medical school (Washington University, St. Louis) I was also exposed almost continually to numerous and substantive experiences in basic research laboratories, working closely with inspiring professors of biochemistry (eg., Carl Cori), pharmacology (eg., Oliver Lowry), microbiology (eg., Herman Eisen), endocrinology (eg., David Kipnis) and others. As a student I was encouraged and challenged to pursue unknown questions of scientific inquiry by direct experimentation. Virtually all my free time was spent in the laboratory, usually setting up and «playing» with my own ideas and fantasies. I was raised with the idea and views that science belonged and lived in a laboratory, in experiments, rather than in textbooks or the heads of wise men. This way of perceiving reality and knowledge had an indelible effect on me, and subsequent experiences in medicine were continually frustrated by questions that could not yet be answered and whose



mysteries were yet to be discovered by experimentation. After medical school (1962) I practiced internal medicine at the Johns Hopkins Hospital, a personally inspiring and deeply moving experience in caring for critically ill patients. This intensive encounter with the suffering and pain that disease can deliver on human beings moulded a part of my spirit in a way that would never be changed, that made me feel that I would henceforth personally and in my inner self always be a «physician». However, subsequent events and intellectual experiences in medicine were to raise so many unanswerable questions that I could not contain my curiosity and spirit of direct inquiry. I was impatient, curious, impetuous and confident that in the laboratory I could make progress in the quest for further understanding and gaining insight and knowledge. Furthermore, finding new knowledge firsthand, by deliberate experiment, was thrilling and itself satisfying. In retrospect, it was perhaps significant if not symbolic that my first scientific publication (*Lancet*, 1965)<sup>1</sup> was on work I performed while extraordinarily consumed with clinical duties; I, with the help of a student and an intern and the night-time use of someone else's laboratory and «borrowed» supplies, described for the first time the widespread existence of lactose intolerance and intestinal lactase deficiency in adults —this is now commonly known as «milk-intolerance».

After my hospital experience I moved (1965) to the National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Md., where I was to spend several years in fundamental research. I arrived at NIH with strong experiences and influence, but still without a particular, personal mould or scientific «character» or «shape», but I presume (in retrospect) malleable, impressionable and potentially responsive to proper stimulation and guidance.

At NIH I had the fortune of working for several years with

Christian B. Anfinsen, who was to win the Nobel Prize in Medicine in 1971. During most of this time I worked primarily on the protein, Staphylococcal nuclease, as part of a great team that worked very closely and intensively in a most rewarding program of study of this interesting protein. We sought to try to understand the detailed physicochemical properties of this protein in solution, ultimately to understand the relationships of its structure to its function, and to relate its properties to those that could be surmised from the crystallographic structure.

During this time my own interests turned and focused more actively toward events related to the active site of the enzyme, and to studies probing the active site and mapping its topography and architecture. For example, we prepared and used active site-directed affinity labeling derivatives (diazonium, alkylating and dinitrofluorophenyl) of selective, substrate-related analog inhibitors of enzyme catalysis. The relationships and predictions which resulted from these studies held up amazingly well in the subsequent, more definitive structure elucidations derived from X-ray crystallographic studies.

These experiences exposed me to a diverse and important set of laboratory techniques and procedures, to the rigorous discipline of sound experimental design and, equally importantly, to a way of thinking and approaching problems and formulating possible solutions. Furthermore, I became indelibly imprinted with certain fundamental principles and concepts of protein chemistry which were to guide (if not drive) me in subsequent endeavors in other, apparently unrelated areas of research. By this I refer to the feeling (or «sense») for the real meaning and appreciation of the power of protein folding, of spontaneous assembly, of the «information» inherent in and built into the primary chemical structure of polypeptides, and how this can serve as a driving force for the

assumption of secondary and tertiary structure —and the consequence of such structures on the achievement of extraordinary functions (e.g., catalysis, interconversion of forms of energy, performance of useful work, etc.). In more recent years these principles have been of even greater consequence as we have struggled to understand such phenomena as the conformation of proteins in membranes, protein assembly during biosynthesis, transport and translocation processes, etc.

An important personal experience and contribution which occurred during this period (1968-1970) was sharing in the «discovery» and dissemination of «affinity chromatography». This methodology arose as a natural consequence of the studies of nuclease active site probing and modifications with inhibitors, especially those related to affinity labeling (described above). The notions and precepts of affinity chromatography were so simple and obvious, especially in retrospect.

It has been reported<sup>2</sup> that my 1970 paper<sup>3</sup> on this topic was among the 100 most cited papers in the entire scientific literature during the period 1961-1976 (950 citations), and by 1980 it had been cited at least 1600 times. I am often asked how the popularity of a work like this can be explained. It really can't be —it can perhaps be «rationalized». One of the more gratifying aspects of scientific work is the knowledge that one's own contributions have helped and influenced other scientists and thus furthered the overall progress of science. The manner by which this paper may have had an impact and the reason for its frequent citation are difficult to assess, but the methods and suggested applications may have spurred interest and encouragement. This was one of the first papers in this field, which has since seen literally thousands of publications.



The term 'affinity chromatography' was first christened in 1968 when my colleagues, M. Wilchek and C.B. Anfinsen, and I used biospecific absorption to purify several enzymes.<sup>4</sup> The basic concepts described in that and the present paper were, as in virtually all scientific discoveries, heavily based on previous knowledge. The fundamental ideas were simple and rational and surely had been in the minds of others. As is frequently the case, the time was probably ripe for more formally promulgating the principles and procedures in the simplest of terms in order to help establish the generality of the method.

Although excellent examples of the basic concepts existed prior to this work, these had apparently been considered by others as isolated and unique examples. The paper under consideration attempted to formalize the approach and methodology in order to focus attention on its general applicability and feasibility. By detailing the concepts and techniques, and by describing specific chemical manipulations of possible general utility, it was hoped that others would also perceive that the purification of biologically active macromolecules by biospecific absorption was a potentially valuable tool that could be approached systematically in various fields of biochemistry and biology. The fact that affinity chromatography is now common nomenclature in biochemistry, without need for citation, attests to the validity and inherent obviousness of the concepts championed in our early publications. The paper tried to describe the basic procedural principles in practical terms, and it detailed numerous simple chemical strategies for derivatizing ligands and solid supports for use as specific absorbents. The general feasibility of deliberately designing insoluble supports of virtually any ligand was stressed. Illustrative examples were presented to provoke interest; in addition to enzymes, the applicability to hormone receptors, cyclic nucleotide-binding proteins, SH-group-containing proteins and

intact cells was described. The methods now in use are routine for purifying receptors, binding proteins, and for cell separations.

At around this time (1970) I left NIH to experience life on university grounds, but from that time on I was always to consider myself professionally as a «protein chemist» as well as a physician.

During our toils with Staphylococcal nuclease I always referred to this as a «model system». I often asked myself, «model for what?». With a background of training in medicine and the biological sciences, I have asked myself this question in earnest almost obsessively to this day. It was our challenge to look elsewhere, in complicated and important systems, for the extension and application of the principles, laws and techniques we had been exposed to in our quest for understanding of basic protein chemistry. Since that time I have continued to try hard to a) move from the «big» basic issues (and principles) to «smaller» but specific application, and b) *apply* the things we learn in one field to another. The latter is a type of personal definition of «applied science», which is a matter of relative dimensions and different from the conventional bias. It translates into the application into new arenas of a body of knowledge, in the quest for new scientific adventures which will hopefully lead to significant and useful new advances and discoveries.

At the time (1970) of my move to the faculty of the Johns Hopkins University School of Medicine I pursued some new (but related) avenues of research. A natural field was the action of polypeptide hormones and their receptors on cell membranes. There were innumerable provocative questions to be resolved, and many of these were related to the problems I was acquainted with in protein chemistry. We thought, conceptually, of receptors much as we conceived of enzymes and their active sites. A

great deal of our work focused on insulin receptors. We even used affinity chromatography in the purification of this receptor, as well as that for estrogen hormones. The then new fluid mosaic model for membrane protein structure-function was based on familiar concepts, and was thus easy to understand and appreciate thermodynamically. We quickly adapted certain consequences of this hypothesis to the mechanism of action of hormone receptors, leading to our «mobile receptor» hypothesis in 1974.<sup>5</sup>

At that time it appeared to be such a bold and radical view, yet today the basic features are obvious and hardly questioned. These thoughts led us to develop keen interests in certain other areas, such as membrane lipids, lipid-protein interactions, protein biosynthesis and insertion and secretory processes.

In 1975 I moved to yet another sector of society, to try my hand at research opportunities as presented in a special industrial setting. I can say without reservations that my work and life at Burroughs Wellcome Co. (The Wellcome Research Laboratories) have been exciting, challenging and personally very rewarding. Here one's challenges and tests are in many ways among the most stringent, since accountability is primarily to accomplishment (and not simply to publication!), and one is brought closest to the realities of the social, medical and economic problems of our society. In addition to participating intimately in major basic programs of immediate therapeutic importance in a collective capacity, I have continued to pursue some long-term research programs of particular personal interest to me. Ironically, this has been the most stable and conducive setting I have yet experienced for pursuing long-range, difficult and highly risky research objectives, and for allowing quick changes in direction (in mid-stream) when the «scent» suggests that this be done. As described before, I have continued to apply the principles of moving from the ge-



neral to the specific. Now one must be even *more specific* than simply understanding the mechanism of some important process—now one feels compelled to *do* something (other than publishing) with an important basic discovery when it is made. The challenge is overwhelming to exploit such knowledge for deliberately manipulating and controlling the system under study to achieve a medically potentially useful therapeutic advance. When a system goes astray or is operating abnormally, there is an opportunity to discover a means for corrective action.

The information gained can be used to design therapeutic advances, to create molecules with specificity which can interact in complex systems. Ultimately, the goals are to ameliorate disease and suffering—goals and motives that have served as powerful incentives throughout man's quest for discovery over the centuries.

My principal recent and current areas of personal research interest include the structure-function relationship of insulin receptors<sup>6</sup>, regulation of membrane phospholipase activities<sup>7</sup>, and prostaglandin biosynthesis<sup>8</sup>, exploration of new enzymatic pathways of arachidonic acid metabolism and oxidation<sup>9</sup>, opiate peptides and receptors<sup>10,11</sup>, receptor mobility, aggregation and internalization<sup>12,13</sup>, chemotactic receptors<sup>14</sup>, the mechanism of action of interferon<sup>15</sup>, cytoskeletal proteins<sup>16</sup>, receptor phosphorylation<sup>17</sup>, protein kinase C<sup>18</sup> and transferrin receptors.

## References

1. CUATRECASAS, P., LOCKWOOD, D.H., and CALDWELL, J.R., «Lactase deficiency in the adult. A common occurrence». *The Lancet*, 1, 14-18, 1965.
2. GARFIELD, Eugene, «The 300 most-cited authors», 1961-1976. *Current Contents*, 47, 5-16, 1978.
3. CUATRECASAS, P., «Topography of the active site of Staphylococcal nuclease: Affinity labeling with diazonium substrate analogues». *J. Biol. Chem.*, 245, 574-584, 1970.
4. CUATRECASAS, P., WILCHEK, M., and ANFINSEN, C.B., «Selective enzyme purification by affinity chromatography». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 61, 636-643, 1968.
5. CUATRECASAS, P., «Membrane receptors». *Ann. Rev. Biochem.*, 43, 169-214, 1974.
6. JACOBS, S., HAZUM, E., and CUATRECASAS, P., «The subunit structure of rat liver insulin receptor: Antibodies directed against the insulinbinding subunit». *J. Biol. Chem.*, 255, 6937-6940, 1980.
7. LAPETINA, E.G., BILLAH, M.M., and CUATRECASAS, P., «The initial action of thrombin on platelets: Conversion of phosphatidylinositol to phosphatidic acid preceding the production of arachidonic acid». *J. Biol. Chem.*, 256, 5037-5040, 1981.
8. CHANDRABOSE, K.A., LAPETINA, E.G., SCHMITGES, C.J., SIEGEL, M.I., and CUATRECASAS, P., «Action of corticosteroids in the regulation of prostaglandin biosynthesis in cultured fibroblasts». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 75, 214-217, 1978.
9. SIEGEL, M.I., McCONNELL, R.T., PORTER, N.A., and CUATRECASAS, P., «Arachidonate metabolism via lipxygenase and 12L-hydroperoxy-5,8,10,14-icosatetraenoic acid peroxidase sensitive to anti-inflammatory drugs». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 77, 308-312, 1980.
10. CHANG, K.-J., and CUATRECASAS, P., «Multiple opiate receptors: Enkephalins and morphine bind to receptors of different specificity». *J. Biol. Chem.*, 254, 2610-2618, 1979.
11. BLANCHARD, S.G., CHANG, K.-J., and CUATRECASAS, P., «Characterization of the association of tritiated enkephalin with neuroblastoma cells under conditions optimal for receptor down regulation». *J. Biol. Chem.*, 258, 1092-1097, 1983.
12. SHECHTER, Y., HERNAEZ, L., SCHLESSINGER, J., and CUATRECASAS, P., «Local aggregation of hormone-receptor complexes is required for activation by epidermal growth factor». *Nature*, 278, 835-838, 1979.

13. KING, A.C., and CUATRECASAS, P., «Peptide hormone-induced receptor mobility, aggregation and internalization». *New England J. Med.*, 305, 77-88, 1981.
14. NIEDEL, J., DAVIS, J., and CUATRECASAS, P., «Covalent affinity labeling of the formyl peptide chemotactic receptor». *J. Biol. Chem.*, 255, 7063-7066, 1980.
15. POTTATHIL, R., CHANDRABOSE, K.A., CUATRECASAS, P., and LANG, D.J., «Establishment of the interferon-mediated antiviral state: Possible role of superoxide dismutase». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 78, 3343-3347, 1981.
16. SAHYOUN, N., STENBUCK, P., LEVINE, H., III, BRONSON, D., MONCHARMONT, B., HENDERSON, C., and CUATRECASAS, P., Formation and identification of cytoskeletal components from liver cytosolic precursors». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 79, 7341-7345, 1982.
17. JACOBS, S., KULL, F.C., Jr., EARP, H.S., SVOBODA, M.E., VAN WYK, J.J., and CUATRECASAS, P., «Somatomedin-C stimulates the phosphorylation of the  $\beta$ -subunit of its own receptor». *J. Biol. Chem.*, 258, 9581-9584, 1983.
18. SAHYOUN, N.E., LEVINE, H., III, McCONNELL, R., BRONSON, D., and CUATRECASAS, P., «A specific phosphoprotein phosphatase acts on histone H1 phosphorylated by protein kinase C». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 80, 6760-6764, 1983.



ELS MECANISMES DE COMUNICACIÓ  
MOLECULAR, ENZIMÀTICA I HORMONAL,  
LA CROMATOGRÀFIA D'AFINITAT, I EL  
DOCTOR PERE CUATRECASAS

PER

JOAN ORO

Rector Magnífic  
Digníssimes Autoritats  
Estimats Col·legues  
Senyores, Senyors

En nom de l'Institut de Biologia Fonamental Vicent Villar Palasí, de la Universitat Autònoma de Barcelona, vull expressar la satisfacció del seu director, de tots els seus membres, i la meua personal, d'acollir a la nostra Universitat, com a Doctor Honoris Causa, el bon amic i col·lega Pere Cuatrecasas, M.D., Ph.D. Alhora, he de manifestar la nostra gratitud perquè la proposta unànime de l'Institut fou rebuda amb gran interès pel Rector i la Junta de Govern d'aquesta jove Universitat. Aquest esdeveniment és important per tots nosaltres per més d'una raó.

En primer lloc, aquest Institut fou un dels primers instituts universitaris independents creats en una època en la qual la llibertat i l'autonomia universitària, encara que controlades pel govern central, començaven a desenvolupar-se embrionàriament dintre del si de la nostra universitat. Indicació d'aquesta actitud progressiva n'és el fet que aquest Institut fou en part establert per a que un grup d'investigadors, format per un servidor i altres col·legues, poguéssim crear una institució organitzada de recerca sobre

aspectes fonamentals de la biologia que alguns de nosaltres havíem començat en altres institucions. I no cal dir que amb l'acceptació del Dr. Cuatrecasas de formar part del Consell Internacional de l'Institut, aquest adquireix un gran relleu i al mateix temps una major responsabilitat científica.

En segon lloc, la meua satisfacció és tant més enlairada perquè fou precisament el pare de la persona avui honorada, Josep Cuatrecasas i Arumí, botànic reconegut internacionalment, una de les dues persones que més em varen ajudar moralment durant l'inici de les meves activitats científiques en els Estats Units. L'altra fou el Professor Severo Ochoa, bon amic dels Cuatrecasas i de molts de nosaltres. Hi ha en la família Cuatrecasas aquelles característiques més exemplars dels bons científics catalans: la dedicació total a la ciència, la humilitat i el reconeixement de la nostra pròpia ignorància, i la preocupació pels companys i per la nostra terra; qualitats que concorren d'una manera excel·lent en la persona que avui honorem.

En tercer lloc, el motiu principal d'aquestes paraules és presentar la justificació de la nostra proposta per aquest honor que hem demanat a la Universitat Autònoma de Barcelona per al Dr. Pere Cuatrecasas. Aquesta justificació es basa en l'excel·lent obra científica que ell ha fet en molts dels camps de la biologia fonamental.

El Dr. Pere Cuatrecasas, fill de pare català i mare alemanya, va néixer a Madrid el 4 de setembre de 1936 i emigrà de petit amb els seus pares, passant per València, Barcelona i París, a Amèrica del Sud, i eventualment als Estats Units, on ha rebut essencialment tota la seva formació professional. Ell forma part d'un nombrós grup d'espanyols emigrats, com a conseqüència directa o indirecta de la guerra civil, que seguiren la carrera de medicina i



després es dedicaren a la investigació en els EE.UU. Dintre d'aquest grup variat en el temps i l'espai s'hi poden incloure els nostres malaurats Francesc Duran Reynals, i Jordi Folch i Pi, així com també Severo Ochoa i Alberto Sols.

Ja heu pogut deduir de les seves paraules com el seu esperit humanitari, la seva vocació hipocràtica i la seva curiositat científica van néixer i desvetllar-se, principalment, en tres centres excel·lents dels EE.UU.: La Facultat de Medicina de la Washington University de St. Louis, Missouri; l'Hospital i la Facultat de Medicina del Johns Hopkins de Baltimore, Maryland; i l'Institut Nacional de la Salut (N.I.H.) de Bethesda, Maryland, prop de la capital federal, Washington, D.C., d'aquell país. Si en el primer lloc rebé la inspiració bioquímica d'Oliver Lowry i del Premi Nobel Carl Cori (que, sigui dit entre parentèsi, també va inspirar a en Severo Ochoa i altres espanyols), en el N.I.H. entra, ja en l'any 1966, sota la influència directa d'un altre gran bioquímic, el Dr. Christian B. Anfinsen, les investigacions del qual sobre la ribonucleasa pancreàtica culminaren amb el Premi Nobel l'any 1971.

Les troballes científiques fetes en aquest últim laboratori, per a mi, són de les més fonamentals de la bioquímica. Si els descobriments de l'estructura i la síntesi dels àcids nucleics per en Watson i Crick, i per en Ochoa i Kornberg, respectivament, han estat la clau per l'establiment del codi genètic, l'enginyeria genètica i per l'esclariment del desenvolupament molecular del càncer —com hem vist aquests últims dies—, els descobriments fets en el laboratori dels Drs. Anfinsen i Cuatrecasas al N.I.H. no són menys importants, doncs han contribuït d'una forma crucial a l'enteniment dels mecanismes d'acció i funcionament dels enzims, sense els quals tampoc es pot concebre la vida. No hi ha dubte que dos dels experiments més importants en aquest camp

són el desllorigament de l'activitat de la ribonucleasa pancreàtica per Anfinsen, i els estudis sobre el centre actiu de la nucleasa estafilococal per en Cuatrecasas. Si la ribonucleasa pancreàtica es separa en dues meitats (pèptid-S i proteïna-S) l'enzim perd tota la seva activitat, però si es barregen de nou en condicions adequades, el conjunt de les dues parts agermanades recupera el 100% de l'activitat enzimàtica. Com ja vos ha dit ell mateix, el Dr. Cuatrecasas va començar els seus estudis amb el Dr. Anfinsen treballant amb la nucleasa estafilococal, que té de comú amb la ribonucleasa pancreàtica la propietat d'hidrolitzar els àcids nucleics.

De totes maneres, prenent com a model general la ribonucleasa pancreàtica, una vegada separades artificialment les dues parts del enzim, aquestes, per agermanar-se de nou, s'han d'atreure mutuament, que vol dir que han de tenir característiques moleculars compatibles o una afinitat bioquímica específica que és cooperativa. Bé, aquesta afinitat específica entre dues molècules és un principi fonamental de la bioquímica que el Dr. Cuatrecasas va entreveure, primer, en les nucleases, i, més endavant, en molts altres complexos de molècules vitals, ja siguin aquestes una proteïna enzimàtica i el substrat (o el seu anàleg inhibidor), o un receptor de les membranes cel·lulars i una hormona, etc. En altres paraules, el Dr. Cuatrecasas ha generalitzat i ha reconegut explícitament la universalitat d'un dels processos més fonamentals de la vida, i jo diria també, de molta importància per entendre l'origen de la vida que, probablement, fou una conseqüència de la interacció cooperativa i creativa de molècules bioquímiques amb mútua afinitat.

Però bé, la gran vàlua dels treballs del Dr. Cuatrecasas no resideix solament en aquests aspectes fonamentals dels seus estudis, sinó ademés, en el fet que aquestes interaccions específiques entre

distintes bio-molècules han constituït una base sòlida pel desenvolupament de diferents mètodes analítics per a la separació d'enzims de difícil aïllament i de moltes altres molècules vitals. La separació, altament específica, de distintes molècules de funcionalitat biològica constitueix l'única eina efectiva de caire universal en el camp de la bioquímica analítica.

Aquesta metodologia, gairebé única per la seva especificitat, és tan important que sens dubte dona l'explicació al que el Dr. Cuatrecasas no es podia explicar, és a dir, a la gran popularitat i citació extensiva dels seus treballs. No és doncs d'extranyar que el treball publicat per en *Cuatrecasas, P., Wilchek, M., and Anfinsen, C.B.*: «**Purificació selectiva d'enzims mitjançant la cromatografia d'afinitat**» (*Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, **61**, 636-643, 1968) sigui un clàssic de la literatura científica, ja que va obrir un dels camps més importants de la bioquímica moderna, i continuarà essent útil i d'actualitat indefinidament en el futur.

No és el meu intent en aquesta resposta a la seva presentació fer una descripció de les quasi quatre-centes contribucions científiques del Dr. Cuatrecasas. Em limitaré en la resta d'aquestes paraules a mencionar algunes de les seves activitats més interessants des d'un punt de vista bioquímic o biomèdic.

Ja s'entreveuen en la seva tesi doctoral aquestes dues preocupacions, la bioquímica i la biomèdica, que queden clarament reflectides en el títol de la mateixa «**Correlacions entre els nivells d'ATP i de fosfats de creatina i el potencial d'acció dels nervis exposats al cianur i al fluoroacetat de metil**». (*Washington University, St. Louis, June, 1962*).

El Dr. Cuatrecasas fou el primer en descriure, l'any 1965, l'existència de la deficiència de l'enzim intestinal *lactasa*, i de la



corresponent intolerància de la *lactosa* de la llet en les persones adultes, observació que és d'interès des d'un punt de vista de l'evolució humana durant la història, puix que en alguns grups ètnics, com els nadius de Tailàndia, aquesta intolerància arriba fins al 97% de la població adulta. També va contribuir en Cuatrecasas a l'estudi dels enzims i rutes metabòliques de la galactosa. I ja sabem que un d'aquests enzims, la  $\beta$ -galactosidasa, a les mans dels Premis Nobel Jacob i Monod va obrir les portes als nostres coneixements sobre el control de l'expressió genètica del DNA.

Durant els anys que va treballar amb el Dr. Anfinsen (1966-1970), com s'ha indicat, va fer els importants estudis sobre les propietats físico-químiques de la nucleasa estafilococal. L'objectiu d'aquests detallats treballs fou, principalment, desllorigar les relacions entre l'estructura d'aquesta proteïna (en solució, o cristal·litzada) i les seves funcions enzimàtiques. Aquests experiments confirmaren que les propietats funcionals de tota proteïna resideixen intrínsecament en l'estructura primària de la cadena polipeptídica que la forma. Aquest és, sens dubte, el fet més fonamental de la química de les proteïnes, que predetermina l'estructura secundària, terciària i quaternària d'aquestes. Conseqüentment, aquesta estructura primària constitueix la base de les diverses funcions de les proteïnes amb relació a altres molècules i al medi ambient on es troben en solució. No és gens estrany, doncs, que després d'aquests anys d'interacció intensa amb la nucleasa i altres proteïnes, el Dr. Cuatrecasas es consideri a si mateix, més que un metge, un químic de proteïnes.

Possiblement la contribució més singular i important del Dr. Cuatrecasas, basada en aquests estudis, és el descobriment de la cromatografia d'afinitat. Aquesta ha servit no solament per a la separació i purificació d'enzims, sinó també, per l'aïllament i ca-

racterització d'antígens, anticossos, partícules ribosomals, cèl·lules i membranes (per les propietats específiques de les seves superfícies actives), centres actius dels enzims (per la formació d'enllaços covalents amb inhibidors o anàlegs de substrats) i també amb els receptors cel·lulars de les hormones, com el glucagó, la insulina, els estrògens, etc.

Una de les publicacions més importants del Dr. Cuatrecasas en aquesta àrea de la qual ell és el sol autor: **«Purificació de proteïnes per cromatografia d'afinitat. Derivatitzacions d'agarosa i partícules de poliacrilamida.»** (*J. Biol. Chem.*, **245**, 3057-3065, 1970) és un altre dels seus treballs més citats durant els anys 1961-1976. Aquesta tecnologia i la seva aplicabilitat ha estat ben demostrada i ha tingut un impacte profund en pocs anys en la bioquímica moderna, la biologia cel·lular i la immunologia. La demostració més clara de la seva actualitat és que varis dels treballs que s'han presentat en el 3er. Simposi Internacional Duran Reynals, d'aquests dies passats, han estudiat les relacions entre els factors de creixement i els oncogens gràcies a aquesta tècnica. En resum, podriem dir que el Dr. Cuatrecasas és un dels pares més prolífics de la cromatografia d'afinitat amb la que tant han avançat les ciències biològiques modernes.

L'impacte internacional d'aquesta branca de la ciència queda demostrat d'una forma molt viva quan el Dr. Kara-Murza de l'Institut per la Història de la Ciència i la Tecnologia de l'Acadèmia de Ciències de la Unió Soviètica escriu un article dedicat essencialment al Dr. Cuatrecasas i als coautors d'aquell article seminal de l'any 1968 i de la seva posterior difusió. L'article del Dr. Kara-Murza que té com a títol **«Dinàmica i disseminació en la cas de la cromatografia d'afinitat»** (*J. Chromatog.*, **220**, 85-95, 1981) diu, entre altres coses sobre la gran difusió d'aquest nou mètode, el següent: ... *això ha estat degut a la participació activa i perso-*

*nal de Cuatrecasas en l'aplicació inicial de la cromatografia d'afinitat a una gran diversitat de problemes. En Cuatrecasas va ajudar a un gran nombre d'investigadors en distintes àrees de la bioquímica i química perquè superessin les dificultats en l'aplicació del nou mètode... De fet en Cuatrecasas ha jugat el paper de campió en la transferència d'aquesta tecnologia innovadora... L'article acaba dient: «La combinació d'aquests dos atributs essencials en la persona d'en Cuatrecasas, com a creador d'un mètode i com a propagador del mateix, ha resultat d'un efecte sinèrgic que ha accelerat la introducció d'aquesta important tècnica científica». Sol cal afegir que un volum complert dels mètodes en enzimologia està dedicat exclusivament al mètode de marcatge per afinitat, amb vuitanta-cinc articles distints, on hi participen més d'un centenar d'autors (*Methods in «Enzymology», Vol. 47, «Affinity Labeling», Ed. by B. JAKOBY and M. WILCHECK, Academic Press, New York, 1977*).*

Ja hem mencionat els receptors cel·lulars, però aquest breu resum no quedaria prou equilibrat si no diguéssim que durant els últims deu anys el Dr. Cuatrecasas ha fet contribucions molt significatives en el camp dels receptors hormonals en les membranes cel·lulars. Fou un pioner d'aquest camp, del que, jo diria, n'és també probablement la primera autoritat mundial. Solament cal mencionar els treballs sobre l'acció i funció de la insulina, glucagó, factor de creixement epidèrmic, factor de creixement dels nervis, pèptids químic-tàctics, prostaglandines, pèptids opioïdals, endorfines, catecolamines i altres hormones i molècules bioactives. Les seves contribucions són de les més originals i de les més decisives.

També ha fet observacions bàsiques sobre els mecanismes d'interacció de les lectines vegetals amb les membranes cel·lulars i, en una clàssica sèrie d'experiments pioners, ha demostrat que



uns certs gangliòsids, que contenen solament una molècula d'àcid siàlic, són els receptors de la toxina del còlera. Així mateix, ha fet troballes sobre l'estructura, funció i propietats de control de la ciclase adenílica, enzim que transmet l'acció de la majoria de les hormones a les proteïnes que controlen els processos metabòlics. La seva teoria sobre el mecanisme d'acció general dels receptors hormonaals —la hipòtesi dels receptors hormonaals mòbils— és avui dia capdavantera i està provocant el desenvolupament de nous enfocaments en la investigació d'aquests problemes bioquímics fonamentals i d'aplicació mèdica. Els seus recents treballs sobre les prostaglandines, el metabolisme de l'àcid araquidònic —un dels àcids grassos essencials per a la salut— i sobre la reconstitució de la ciclase adenílica, dintre de capes bimoleculars de fosfolípids, les fosfolipases, la tubulina, i els pèptids encefalins, estan introduint noves percepcions i conceptes en aquests camps.

A més de continuar les seves múltiples línies d'investigació, com a Vice-president que és dels Laboratoris d'Investigació Wellcome, de la coneguda empresa Burroughs Wellcome Co. de Carolina del Nord, ha introduït una nova dinàmica i responsabilització en l'acció empresarial científica, que ha començat amb l'aprovació e introducció en el mercat de «Zovirax», el primer, i fins ara, únic producte antiviral aprovat per l'Agència Federal de les Drogues (F.D.A.), dels EE.UU., pel tractament dels virus herpes, amb excepció de les infeccions cerebrals i dels ulls.

Com a nota final, com a reconeixement del seu impacte mundial en la ciència, el Dr. Cuatrecasas fou durant el període 1965-1978 un dels quinze autors més citats de la literatura científica en tot el món. Això fou constatat objectivament per E. GARFIELD (*Current Contents*, 12 d'octubre, 1981). El seu «Curriculum Vitae» fa palesa la extraordinària activitat científica del Dr. Cuatre-



casas. És membre de la prestigiosa Acadèmia de Ciències dels EE.UU., i de més de vint societats professionals. Ha rebut nombrosos honors i distincions i ha estat, o és membre, del comitè editorial d'unes catorze revistes científiques internacionals.

Per tot el que he dit, sé que el Dr. Cuatrecasas tindrà una gran satisfacció personal —compartida també per nosaltres— de rebre amb orgull i honor el títol de Doctor Honoris Causa de la Universitat Autònoma de Barcelona que, tan graciosament i acertadament el Rector d'aquesta Universitat, la Junta de Govern, i l'Institut de Biologia Fonamental de la mateixa, decidiren per unanimitat atorgar-li. Que aquest retorn professional que fa per primera vegada a Catalunya sigui el començament d'una fructífera relació científica entre el Dr. Cuatrecasas i la nostra Universitat.

Rector Magnífic, en reconeixement dels mèrits del Dr. Pere Cuatrecasas demano avui per a ell el grau de Doctor Honoris Causa per la Universitat Autònoma de Barcelona. He dit. Gràcies.

CURRICULUM VITAE

PERE CUATRECASAS

Nascut: Madrid, setembre 27, 1936.

Casat: (1959), 4 fills

### Estudis

Washington University, St. Louis, A.B., 1958 (Senior Graduating Honors, Phi Beta Kappa, Sigma Xi)

Washington University School of Medicine, St. Louis, M.D., 1962 (Magna Cum Laude Graduation, Alpha Omega Alpha).

### Posicions acadèmiques

1962-64 Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Internship and Residency in Internal Medicine, Osler Service.

1964-66 National Institutes of Health, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Clinical Endocrinology Branch, Clinical Associate.

1966-67 Special United States Public Health Service Postdoctoral Fellow, Laboratory of Chemical Biology, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

1967-70 Medical Officer, Laboratory of Chemical Biology, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

1967-70 Professorial Lecturer in Biochemistry (Enzymology), The George Washington University School of Medicine, Washington, D.C.

- 1970-72 Associate Professor of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Associate Professor of Medicine; Director of the Division of Clinical Pharmacology, Burroughs Wellcome; Professor of Clinical Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.
- 1972-75 Professor of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Associate Professor of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland. Assistant Physician, The Johns Hopkins Hospital.
- 1975- Vice-President of Research, Development and Medical, and Department Head, Molecular Biology, The Wellcome Research Laboratories, Burroughs Wellcome Co., 3030 Cornwallis Road, Research Triangle Park, North Carolina.
- 1975- Director, Burroughs Wellcome Co.
- 1975- Adjunct Professor, Department of Medicine and Department of Pharmacology and Physiology, Duke University, Durham, N.C.
- 1975- Adjunct Professor, Department of Medicine and Department of Pharmacology, University of North Carolina, Chapel Hill, N.C.
- 1975- Director, The Burroughs Wellcome Fund.

#### **Membre de les següents Societats**

American Society of Biological Chemists, 1970  
 American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1971  
 American Society for Clinical Investigation, 1970  
 American Federation for Clinical Research  
 Spanish Biochemical Society  
 Maryland Academy of Sciences  
 American Cancer Society Advisory Committee on Personnel for Research, 1973-1975  
 The Endocrine Society  
 American Chemical Society, 1970  
 Sigma Xi  
 American Diabetes Association  
 Advisory Committee for the Cancer Research Program of the University of North Carolina, 1975  
 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1977  
 NIH Alumni Association Committee, The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc.



Member Correspondent of Institut d'Estudis Catalans  
 The New York Academy of Sciences  
 Corresponding Member, Instituto de Investigaciones Citológicas, Valencia,  
 Spain  
 Advisory Board, Center for Thrombosis and Hemostasis, University of North  
 Carolina, 1979  
 Society for Neuroscience, 1980  
 National Advisory Board for the Keystone Center for Drug Development, 1980  
 Council, International Society of Immunopharmacology, 1981  
 Institute of Medicine of National Academy of Sciences, 1981  
 Board of Governors, Research Triangle Institute, 1981  
 The National Academy of Sciences, 1982  
 PMA Commission on Drugs for Rare Diseases, 1982-1985

#### **Premis i Distincions**

Maryland Academy of Sciences Outstanding Young Scientist of the Year  
 (1970).  
 John Jacob Abel Prize in Pharmacology for 1972.  
 Eli Lilly Award of the American Diabetes Association (1975).  
 Laude Prize, by *Pharmaceutical World*, for most distinguished international  
 medical-pharmaceutical research in 1974 (1975).  
 Beerman Award, Society for Investigative Dermatology (1981).  
 Goodman and Gilman Award, ASPET (1982).

#### **Membre del Consell Editorial de les següents revistes científiques**

*Journal of Membrane Biology*, 1973  
*International Journal of Biochemistry*, 1973  
*Molecular and Cellular Endocrinology*, 1973-1977  
*Biochimica Biophysica Acta*, 1974-1979  
*Journal of Solid-Phase Biochemistry* (Editor), 1975-1980  
*Receptors and Recognition Series* Chapman and Hall Pub. (Editor), 1974  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 1976  
*Journal of Applied Biochemistry* (Editor), 1978  
*Life Sciences*, 1978  
*Neuropeptides*, 1979

*Cancer Research*, 1980-1981  
*Journal of Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1980  
*Toxin Reviews*, 1981  
*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1981

El Dr. Pere Cuatrecasas ha publicat, fins setembre del 1983, més de 350 articles en les revistes científiques més prestigioses. En la següent relació es presenta un resum dels títols de les revistes i el nombre d'articles publicats en cadascuna d'elles.

*Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*: 51  
*Journal of Biological Chemistry*: 48  
*Biochemical and Biophysical Research Communications*: 37  
*Science*: 16  
*Life Sciences*: 14  
*Nature*: 12  
*Biochemistry*: 11  
*Biochimica Biophysica Acta*: 11  
*Journal of Membrane Biology*: 10  
*New England Journal of Medicine*: 5  
*Journal of Histochemistry and Cytochemistry*: 4  
*Molecular Pharmacology*: 4  
*Federation Proceedings*: 3  
*American Journal of Medicine*: 2  
*Annual Review of Biochemistry*: 2  
*Journal of Immunology*: 2  
*Journal of Supramolecular Structure*: 2  
*Advances Protein Chemistry*: 1  
*Analytical Biochemistry*: 1  
*Annales of Internal Medicine*: 1  
*Annual Review of Medicine*: 1  
*Applied Biochemistry and Biotechnology*: 1  
*Archives of Biochemistry and Biophysics*: 1  
*Biochemical Pharmacology*: 1  
*Biophysical Journal*: 1  
*British Medicine*: 1  
*British Journal of Pharmacology*: 1

*Brookhaven Symposium of Biology*: 1  
*Cancer Research*: 1  
*Chemical Engineering News*: 1  
*Ciencia*: 1  
*Current Contents Citation Classic*: 1  
*Die Naturwissenschaften*: 1  
*Endocrine Review*: 1  
*European Journal of Biochemistry*: 1  
*FEBS Letters*: 1  
*Immunochemical Communications*: 1  
*Insulin Action*: 1  
*Journal of Agriculture and Food Chemistry*: 1  
*Journal of Clinical Investigation*: 1  
*Journal of Comparative Neurology*: 1  
*Journal of Cyclic Nucleotide Research*: 1  
*Journal of Lipid Research*: 1  
*Journal of Steroid Biochemistry*: 1  
*Molecular Cell Endocrinology*: 1  
*Neuropeptides*: 1  
*Neuroscience*: 1  
*PAABS Revista*: 1  
*Private Practice*: 1  
*Proceedings of the Royal Society, London*: 1  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology*: 1  
*Prostaglandins*: 1  
*Scientific American*: 1  
*Texas Reports on Biological Medicine*: 1  
*The Lancet*: 1  
*The Pharmacology of Receptors*: 1  
*Trends in Biochemical Sciences*: 1  
*Trends in Neurosciences*: 1  
*Vox Sanguinis*: 1

*Publicacions en llibres*: 83

*Abstracts en revistes*: 110

*Patents*: 7

EXCLÒS DEL PRÉSTEC



Servei de Biblioteques

Reg. 177.244

Sig. 577.1

Ref. 12500



